

ACTUALIZACIONES

ARGENTIA

EN GASTROENTEROLOGÍA / 3



• 3 TRABAJOS CIENTÍFICOS SOBRE RIFAXIMINA.

Revisión sobre Tratamientos Farmacológicos Actuales y Emergentes para el Síndrome de Intestino Irritable con Diarrea

Título: Current and Emergent Pharmacologic Treatments for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea: Evidence-Based Treatment in Practice

Autores: Lucak S, Chang L, Halpert A, Harris L

Institución: Weill Cornell Medical College, Nueva York, y otros centros participantes, EE.UU.

Fuente: Therapeutic Advances in Gastroenterology 10(2):253-275, Feb 2017

Traducción textual: Tratamientos Farmacológicos Actuales y Emergentes para el Síndrome de Intestino Irritable con Diarrea: Tratamiento Basados en Pruebas en la Práctica

Introducción

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno gastrointestinal (GI) funcional crónico frecuente, caracterizado por dolor abdominal recurrente, distensión abdominal, heces blandas o frecuentes y estreñimiento, o ambos, en ausencia de alteraciones estructurales, inflamatorias o bioquímicas. La prevalencia global es del 11% y se clasifica en tres subtipos: SII con estreñimiento, SII con diarrea (SII-D) y SII con patrón mixto.

El diagnóstico del SII se basa en criterios clínicos y en la exclusión de enfermedad orgánica. Los criterios diagnósticos Roma IV para el SII comprenden: dolor abdominal recurrente en promedio al menos un día por semana en los últimos tres meses, asociado con dos o más de los siguientes: dolor en relación con la defecación, dolor asociado con modificación en la frecuencia de las deposiciones o dolor asociado con modificación en la apariencia de las heces, con inicio de

El síndrome de intestino irritable es un trastorno gastrointestinal funcional crónico frecuente, caracterizado por dolor abdominal recurrente, distensión abdominal, heces blandas o frecuentes y estreñimiento, o ambos, en ausencia de alteraciones estructurales, inflamatorias o bioquímicas.

los síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico. Si bien estos criterios de Roma son muy utilizados en los estudios clínicos, no lo suelen ser en la práctica clínica.

Por otro lado, el SII puede coexistir con trastornos dolorosos no GI, como fibromialgia, y con otros trastornos GI, como enfermedad por reflujo gastroesofágico y dispepsia funcional. Varios estudios sugieren mecanismos fisiopatológicos en común para estos cuadros.

Fisiopatología del síndrome de intestino irritable

La fisiopatología del SII es multifactorial e incluye predisposición genética, hipersensibilidad visceral, alteración del sistema nervioso autónomo, alteraciones de la motilidad GI, de la función secretora, de la permeabilidad, de la activación inmunológica y de la composición del microbioma intestinal, así como factores psicosociales y desregulación del eje cerebro-intestino. Esta última puede causar modificaciones en la motilidad intestinal y en la percepción visceral, importantes para la aparición del dolor abdominal en el SII.

Tratamientos actuales para el SII-D

Las opciones terapéuticas del SII-D están enfocadas en el alivio de los síntomas, junto con modificaciones dietarias y del estilo de vida, incluidos el ejercicio y el sueño.

Las recomendaciones alimentarias comprenden una dieta baja en comidas grasas e inclusión de fibra, especialmente soluble.

Además, varios estudios han demostrado que el gluten en pacientes sin enfermedad celíaca, así como otros carbohidratos, pueden contribuir con los síntomas en el SII. No obstante, los efectos atribuidos al gluten podrían, en realidad, ser desencadenados por carbohidratos no absorbibles, como fructanos y galactanos presentes en el trigo.

Con respecto a los tratamientos farmacológicos, hasta hace poco el alosetrón era el único fármaco aprobado para el SII-D. El alosetrón es un antagonista selectivo 5-HT₃ que reduce el dolor abdominal y la frecuencia y la urgencia intestinales, pero sólo está indicado en mujeres con SII-D más grave que no han respondido a tratamientos convencionales. Si bien la incidencia es baja, existe preocupación por la aparición de colitis isquémica y complicaciones de estreñimiento asociadas con el alosetrón. En general, la calidad de la información para el empleo de alosetrón en el SII-D es moderada. Otros tratamientos farmacológicos empleados en la práctica clínica, aunque no aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el SII-D, comprenden la loperamida, los antidepresivos y los antiespasmódicos. La loperamida es un an-

Tabla 1. Tratamientos psicológicos para el SII.

Modalidad del tratamiento	Estudios (n)	Psicoterapias/control (n/n)	Riesgo relativo (IC 95%)	Valor de p
Total de tratamientos		1232/1102	0.68 (0.61-0.76)	< 0.00001
TCC	9	349/261	0.60 (0.44-0.83)	0.002
TCC por internet	2	71/69	0.75 (0.48-1.17)	-
TCC autoadministrado/de mínimo contacto	3	73/71	0.53 (0.14-1.66)	-
Técnicas de relajación	6	133/122	0.77 (0.57-1.04)	-
Hipnoterapia	5	141/137	0.74 (0.63-0.87)	0.0002
Psicoterapia multicomponente	5	168/167	0.72 (0.62-0.83)	0.0001
Psicoterapia multicomponente por teléfono	1	64/62	0.78 (0.64-0.93)	0.008
Psicoterapia dinámica	2	138/135	0.60 (0.39-0.93)	0.02
Control de estrés	2	59/39	0.63 (0.19-2.08)	-
Meditación <i>mindfulness</i>	1	36/39	0.57 (0.32-1.01)	-

IC, intervalo de confianza; TCC, terapia cognitivo conductual; SII, síndrome de intestino irritable.

tidiarreico eficaz, pero su eficacia para reducir el dolor abdominal no ha sido probada en forma convincente.

Los antidepresivos tricíclicos pueden conferir alivio global de los síntomas de SII, incluyendo la reducción del dolor abdominal. Además, tienen un efecto colateral constipante. Por otro lado, existen publicaciones contradictorias respecto de la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para mejorar los síntomas generales y el dolor abdominal en el SII, y la calidad de las pruebas es baja. No obstante, pueden mejorar el bienestar al mejorar la percepción de los síntomas al reducir los síntomas psicológicos coexistentes. Los antiespasmódicos utilizados incluyen el aceite de menta, la hiosciamina, la dicyclomina, la mebeverina o la trimebutina. Estos agentes han demostrado ser eficaces para mejorar los síntomas del SII y el dolor abdominal, pero con baja o moderada evidencia, y eficacia variable de cada agente. Por otro lado, existen pruebas que sugieren que ciertos probióticos pueden contribuir al alivio de los síntomas generales en algunos pacientes con SII. Además, los pacientes con síntomas de SII-D pueden presentar malabsorción de ácidos biliares y algunos médicos emplean secuestrantes de ácidos

biliares como prueba terapéutica en esos sujetos.

Estos fármacos han mostrado pruebas iniciales de eficacia en estudios pilotos recientes en pacientes con SII-D. Asimismo, un reciente metanálisis mostró que los tratamientos psicológicos, como la terapia cognitivo-conductual, la hipnoterapia, la terapia psicológica de múltiples componentes y la psicoterapia dinámica, fueron significativamente más eficaces que el tratamiento habitual, la terapia de apoyo o el placebo en pacientes con SII (Tabla 1).

Tratamientos emergentes para el SII-D

Recientemente, dos nuevos tratamientos farmacológicos fueron aprobados por la FDA para el SII-D en adultos, la eluxadolina y la rifaximina. La eluxadolina es un agonista del receptor opioide mu, del receptor opioide kappa y antagonista del receptor opioide delta, con acción local en el tracto GI. La eluxadolina en dosis de 75 mg o 100 mg dos veces por día ha demostrado eficacia en el alivio simultáneo de los síntomas de dolor abdominal y diarrea asociados con el SII-D en dos estudios clínicos de gran envergadura. Como efectos adversos del fármaco se mencionan estreñimiento, náuseas y dolor abdominal, y en contados casos, pancreatitis.

La rifaximina es un antibiótico de amplio espectro de baja absorción que actúa en forma local en el tracto GI e inhibe la transcripción bacteriana y la síntesis de ARN. El tratamiento con 550 mg tres veces al día durante 14 días puede repetirse hasta dos veces en caso de recurrencia de los síntomas. En dos grandes estudios de fase III en pacientes con SII sin estreñimiento, una significativa mayor proporción de los que recibieron rifaximina, lograron un adecuado alivio de los síntomas en relación al placebo, durante al menos dos de las cuatro semanas posteriores al tratamiento. La rifaximina también mejoró significativamente la distensión abdominal, el malestar o dolor abdominal y la consistencia de las heces durante al menos dos de cuatro semanas luego del tratamiento. Un número significativamente mayor de pacientes en el grupo con rifaximina que con placebo presentó una respuesta combinada de alivio simultáneo del dolor abdominal y de la consistencia de las heces. El perfil de seguridad de la rifaximina es comparable con el placebo, tanto en el período de tratamiento como en el período posterior a éste. No parece existir aumento del riesgo de infección por *Clostridium difficile*, si bien se han publicado casos de colitis por este patógeno en el seguimiento

posterior a la comercialización de rifaximina para otras indicaciones. El riesgo potencial de aparición de resistencia antimicrobiana con cursos repetidos de rifaximina parece ser pequeño, pero se requieren datos adicionales de seguridad a largo plazo. Otros tratamientos emergentes para el SII-D, que se utilizan en la práctica clínica, son los productos alimentarios médicos de microesferas de aceite de menta, con cobertura entérica de liberación prolongada y el aislado de inmunoglobulinas/proteínas bovinas derivado del suero (AIB). Como los alimentos médicos no son fármacos, no requieren aprobación por la FDA, pero deben ser registrados. La cubierta entérica reduce los efectos adversos asociados con el aceite de menta, como la pirosis, el dolor abdominal o el ardor anal. El mecanismo de acción del AIB parece ser el aporte de soporte nutricional para la función de barrera intestinal y el mantenimiento del equilibrio inmunológico en el tracto GI.

Resumen y conclusiones

Actualmente, no existe un algoritmo estándar de tratamiento para el SII-D y las opciones terapéuticas se enfocan en el alivio de los síntomas, como la diarrea y el dolor abdominal. Una parte esencial del tratamiento del SII consiste en establecer una relación terapéutica con el paciente. En la práctica, el tratamiento para el SII-D suele comprender combinaciones de terapias tanto farmacológicas como no farmacológicas. Con el surgimiento de nuevos tratamientos farmacológicos, alimentos médicos y dietas para el SII-D, el enfoque terapéutico debe ser individualizado para cada paciente en particular. La elección del tratamiento depende del síntoma predominante, la gravedad del trastorno, la presencia de comorbilidades, las experiencias terapéuticas previas y las preferencias tanto del médico como del paciente. La combinación de agentes que

actúen a nivel del intestino y a nivel central constituye una estrategia eficaz, en particular para el SII grave. En las últimas dos décadas, los estudios clínicos de agentes para el SII se han centrado en el tratamiento de síntomas específicos.

En el futuro, estarán disponibles terapias más específicas, en la medida en que se avance en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos complejos y multidimensionales implicados en el SII, incluidos el papel de la alteración de la barrera epitelial, de la secreción, del metabolismo de ácidos biliares, la regulación neurohormonal, de la función del sistema inmunitario intestinal, de la microbiota intestinal y de la regulación cerebro-intestino, entre otros. Más aún, la investigación de la combinación de tratamientos en los estudios clínicos del SII-D permitirá aclarar este complejo trastorno, en particular en la práctica clínica diaria.

Papel de la Rifaximina en el Tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable

Título: Rifaximin for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials

Autores: Li J, Zhu W, Wu B y colaboradores

Institución: Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing, China

Fuente: Medicine (Baltimore) 95(4):1-6, Ene 2016

Traducción textual: Rifaximina para el Síndrome de Intestino Irritable: Un Metanálisis de Estudios Aleatorizados y Controlados con Placebo

Introducción y métodos

El síndrome de intestino irritable (SII) se asocia con malestar abdominal crónico intermitente, con diarrea o estreñimiento y ausencia de alteraciones en los estudios de laboratorio, así como en los estudios morfológicos y por imágenes del aparato digestivo. Los pacientes con SII presentan recurrencias frecuentes, lo que afecta su calidad de vida. La incidencia de este cuadro ha aumentado en los últimos años, y es más frecuente en mujeres y en personas menores de 50 años.

Los estudios han asociado el SII con alteraciones de la flora intestinal, hipersensibilidad abdominal, alteración de la motilidad gastrointestinal (GI), inflamación inducida por estrés, defectos en el eje cerebro-intestino y factores psicológicos. No obstante, el mecanismo fisiopatológico subyacente aún no resulta claro. Actualmente no existen terapias confiables para su tratamiento. Los fármacos empleados para el tratamiento del SII comprenden antiespasmó-

Los hallazgos del presente metanálisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo confieren apoyo significativo para el empleo de rifaximina para el tratamiento del síndrome de intestino irritable.

dicos, antidiarreicos, catárticos y antidepresivos. En una revisión no sistemática reciente se sugirió que el subtipo de SII denominado sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SBID), ocurre en forma secundaria a una infección intestinal bacteriana.

Asimismo, en estudios previos se demostró que las modificaciones en la diversidad de bacterias del intestino delgado se asociaron con la patogenia del SII. Varios mecanismos han sido propuestos para explicar en qué forma el desequilibrio en la flora intestinal causa los síntomas del SII, incluidas fermentación, alteración de la barrera mucosa, alteración de la motilidad GI y de la respuesta inflamatoria inmunológica.

Los antibióticos tradicionales, como la neomicina, han resultado eficaces para el tratamiento del SII causado por disbacteriosis. No obstante, no se han empleado antibióticos en forma extensa para el tratamiento del SII dado el riesgo de efectos colaterales y la aparición de resistencia. La rifaximina es un derivado de la rifamicina que inhibe la expresión génica bacteriana. La biodisponibilidad de la rifaximina es baja dado su escasa absorción en el aparato digestivo, lo que reduce el riesgo de efectos colaterales graves, como la hipersensibilidad inmunológica sistémica. Su baja absorción también contribuye a mantener una

concentración efectiva en la luz intestinal. En varios ensayos clínicos recientes se han demostrado los efectos terapéuticos beneficiosos de la rifaximina para el tratamiento del SII. Los autores realizaron el presente metanálisis de los resultados de dichos estudios para evaluar la eficacia y los efectos adversos de la rifaximina en el tratamiento del SII.

Se investigaron varias bases de datos sobre ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, publicados en inglés hasta 2015, sobre los efectos de la rifaximina sobre los desenlaces clínicos del SII en pacientes ≥ 18 años.

Resultados

Los autores identificaron 108 registros. Luego de examinar los títulos y resúmenes de éstos, 98 fueron considerados inapropiados para la inclusión. Luego de la lectura de los artículos completos, 6 trabajos más fueron excluidos y los cuatro estudios restantes fueron seleccionados para ser incluidos en el presente metanálisis. Estos estudios fueron publicados entre 2006 y 2011 y realizados en Norteamérica, e incluyeron un total de 1803 participantes de entre 18 y 45 años, la mayoría de raza blanca. Todos estos trabajos informaron la resolución de todos los síntomas de SII al final de los períodos de tratamiento y de seguimiento. En una de las investigaciones también

se informó alivio de la distensión abdominal al final de ambos períodos. En tres de los estudios se comunicaron efectos adversos, incluidos dolor abdominal, náuseas, vómitos y cefaleas.

A continuación, se describen los efectos terapéuticos observados con la rifaximina. Con respecto al alivio general de los síntomas, no se registró heterogeneidad significativa en el alivio de los síntomas generales al final de la terapia. Luego del período de tratamiento, la remisión de los síntomas generales de SII fue significativamente mayor en los pacientes tratados con rifaximina, en comparación con los que recibieron placebo, al igual que al concluir el período de seguimiento.

En el único estudio en que se evaluó la distensión abdominal, no se observó diferencia significativa en la distensión abdominal al final del período de tratamiento entre los pacientes tratados con rifaximina y aquellos que recibieron placebo. No obstante, al utilizar el modelo de efectos fijos para el análisis, al final del período de seguimiento, la reducción de la distensión abdominal en los individuos tratados con rifaximina fue significativamente mayor que en los que recibieron placebo.

Con respecto a los efectos adversos de la rifaximina, no se observó heterogeneidad significativa en la presentación de dolor abdominal durante el período de tratamiento, entre los tres ensayos en los que se informó dolor abdominal; el riesgo de dolor abdominal no difirió significativamente entre los pacientes tratados con rifaximina y los que recibieron placebo. Tampoco se verificó heterogeneidad significativa en la aparición de náuseas, vómi-

tos o cefaleas. El riesgo de la aparición de estos efectos adversos no difirió significativamente entre los individuos tratados con rifaximina y aquellos que recibieron placebo. Tampoco se observó heterogeneidad significativa en la presentación de vómitos durante el período de tratamiento, en los tres estudios en los que se informaron tales efectos adversos, y el riesgo de vómitos no difirió significativamente entre los pacientes tratados con rifaximina y aquellos que recibieron placebo. Asimismo, no se registró heterogeneidad significativa en la presentación de cefalea durante el período de tratamiento, entre los tres estudios en que se informó tal efecto no deseado; el riesgo de cefalea no difirió significativamente entre los individuos tratados con rifaximina y aquellos que recibieron placebo.

Discusión y conclusión

La rifaximina es un antibiótico de amplio espectro que se une a la subunidad beta de la ARN polimerasa bacteriana dependiente de ADN, e inhibe la expresión génica bacteriana. La rifaximina suele indicarse para el tratamiento de la diarrea del viajero y de la encefalopatía hepática. En estudios previos se informó mejoría significativa de los síntomas de SII entre los pacientes con positividad en la prueba de hidrógeno espirado con lactulosa, relacionada con SBID antes del tratamiento con rifaximina. Esto concuerda con las pruebas directas del mecanismo farmacológico de dicho fármaco en el tratamiento del SII, basadas en los análisis cuantitativos de las bacterias en el aspirado duodenal en pacientes con SII.

Si bien en varios trabajos previos se ha demostrado la eficacia del trata-

miento con rifaximina para el SII, se han señalado incongruencias entre estos estudios con respecto a la selección de los pacientes, los criterios de valoración clínicos y los análisis estadísticos, y se ha informado recurrencia significativa del SBID en sujetos con SII luego del tratamiento con rifaximina.

Los autores realizaron el presente metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados en el que se examinaron los resultados clínicos del SII al final de los períodos de tratamiento y seguimiento, con el fin de aclarar los beneficios terapéuticos a corto y a largo plazo del tratamiento con rifaximina.

Este metanálisis mostró que, al final de los períodos de tratamiento y de seguimiento, la probabilidad de alivio sintomático general fue significativamente mayor en los grupos tratados con rifaximina que en los que recibieron placebo.

Además, si bien no se observó diferencia significativa en el alivio de la distensión abdominal, un síntoma importante del SII, entre los grupos tratados con rifaximina y con placebo al final del período de tratamiento, la remisión de la distensión abdominal en el grupo de rifaximina fue significativamente mayor que el grupo que recibió placebo, al final de período de seguimiento. Por otro lado, los investigadores no hallaron diferencia significativa en el riesgo de efectos adversos, como dolor abdominal, náuseas, vómitos o cefaleas, entre los grupos con rifaximina y con placebo al final del período de tratamiento, lo que indica buena tolerabilidad de la rifaximina. Los autores concluyen que los hallazgos del presente metanálisis confieren apoyo significativo para el empleo de la rifaximina para el tratamiento del SII.

Estudio *in Vitro* sobre el Papel de la Rifaximina en la Microbiota Colónica de los Pacientes con Enfermedad de Crohn

Título: Rifaximin Modulates the Colonic Microbiota of Patients with Crohn's Disease: An *in Vitro* Approach Using a Continuous Culture Colonic Model System

Autores: Maccaferri S, Vitali B, Costabile A y colaboradores

Institución: University of Bologna, Bolonia, Italia; University of Reading, Reading, Reino Unido

Fuente: Journal of Antimicrobial Chemotherapy 65(12):2556-2565, Dic 2010

Traducción textual: La Rifaximina Modula la Microbiota Colónica de los Pacientes con Enfermedad de Crohn: Aproximación *in Vitro* con un Sistema de Modelo Colónico de Cultivo Continuo

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es un trastorno inflamatorio intestinal, crónico e idiopático, que se caracteriza por la alteración de la composición microbiana y de la depuración de bacterias, que incrementa la estimulación inmunológica. La enfermedad se presenta preferentemente en las regiones de mayor concentración bacteriana, lo que indica un papel importante de las bacterias entéricas comensales. Los cultivos y los estudios moleculares de la microbiota de los pacientes con EC no identificaron el aumento de las especies patógenas en los tejidos; no obstante, otros estudios al respecto demostraron la reducción de la diversidad microbiana del ecosistema intestinal y la disminución específica en la concentración y la diversidad de Firmicutes y Bacteroidetes, que promueven la salud gastrointestinal. Por el contrario, las proteobacterias de la familia de las enterobacterias aumentan en la

En la concentración examinada, la rifaximina no altera la bioestructura general de la microbiota humana ni ejerce actividad citotóxica ni genotóxica, pero modifica el metabolismo bacteriano y el número de bifidobacterias que ejercen una ventaja funcional en el huésped.

microbiota de la EC. Al momento del presente estudio (2010) aún no se había dilucidado si la variación de estas poblaciones era la causa o la consecuencia de la enfermedad. Se han empleado diversas estrategias para el tratamiento de la EC, incluida la administración de antibióticos; específicamente, el metronidazol y la ciprofloxacina se utilizan para el tratamiento de la EC colónica y perianal. No obstante, en el 20% de los casos se observa fracaso terapéutico a largo plazo.

La rifaximina, un derivado de la rifamicina, tiene escasa absorción intestinal luego de la administración por vía oral, lo que se asocia con un excelente perfil de seguridad. Además, su amplio espectro antimicrobiano cubre bacterias grampositivas y gramnegativas, incluidos aerobios y anaerobios. Este fármaco también fue eficaz en el tratamiento de diversas afecciones intestinales, como la diarrea del viajero, la enfermedad diverticular y el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado. Asimismo, se informó que la rifaximina, en dosis de 600 mg/día, 800 mg dos veces por día y 1800 mg/día, indujo la remisión clínica de la EC activa. Por último, en estudios *in vivo* se evaluó la eficacia de la rifaximina en relación con la clasificación clínica, pero no se consideró su impacto sobre la composición y la actividad metabólica de la microbiota

intestinal humana. En el presente estudio, mediante un modelo de cultivo colónico continuo, los autores investigaron el impacto de la administración de 1800 mg/día de rifaximina sobre la microbiota fecal de cuatro pacientes con EC colónica activa. Este sistema de tres etapas es una herramienta útil para monitorizar la ecología y la actividad metabólica de la microbiota en el colon proximal, transversal y distal en relación con diferentes condiciones ambientales, intervenciones dietarias y administración de fármacos. Los investigadores determinaron la influencia del tratamiento antibiótico sobre la ecología microbiana intestinal y el perfil metabólico bacteriano y los efectos genotóxicos y citotóxicos potenciales de la rifaximina.

Materiales y métodos

Participaron cuatro pacientes con EC activa de un hospital de Reading, en el Reino Unido. Durante los tres meses previos a la toma de muestras de materia fecal, ninguno de los sujetos había recibido antibióticos, probióticos, esteroides u otros fármacos con impacto en la composición de la microbiota intestinal.

El sistema de modelo de cultivo continuo del colon humano de tres etapas comprendió tres fermentadores de vidrio que simulaban el colon proximal (recipiente 1; R1), transversal (recipiente 2; R2) y dis-

tal (recipiente 3; R3). Una bomba peristáltica, con un modelo colónico complejo de medio de crecimiento, alimentó el R1. Los tres fermentadores estuvieron conectados en serie: R1 alimentó a R2 y este, a R3. El sistema se mantuvo en condiciones adecuadas de temperatura, pH y anaerobiosis. Las muestras fecales se conservaron en un gabinete anaeróbico y se emplearon, como máximo, dentro de los 15 minutos de la recolección. El sistema total de tránsito se estableció en 36 horas. Luego de 24 horas se inició el flujo medio y el sistema rotó ocho veces para lograr el estado estacionario (EE1). En EE1, las muestras se obtuvieron durante tres días consecutivos para confirmar el estado estacionario mediante ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y análisis de hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH [*fluorescence in situ hybridization*]). Teniendo en cuenta el volumen utilizado (900 ml) y el tiempo de retención (36 horas) del modelo colónico, los investigadores agregaron 280 mg de rifaximina tres veces por día a R1, equivalente a la dosis diaria de 1800 mg empleada en seres humanos. La rifaximina se agregó al sistema para 8 recambios de volumen; luego, se alcanzó el estado estacionario 2 (EE2). Los autores obtuvieron muestras de tres días consecutivos. Las muestras para FISH se fijaron inmediatamente en paraformaldehído al 4%. Otra muestra se centrifugó y el sobrenadante se conservó a -20°C para el análisis de la citotoxicidad y la genotoxicidad, mientras que el sedimento se volvió a suspender en PBS/glicerol y se conservó a -20°C hasta la extracción del ADN. Mediante el estudio de la curva de crecimiento se determinó la influencia de los sobrenadantes del modelo colónico antes de la administración de rifaximina y después de ésta, respecto del crecimiento y la supervivencia de la línea celular HT29 de carcinoma de colon humano. Con una versión alcalina de la prueba

Comet de electroforesis en gel de una sola célula se evaluó la influencia de la rifaximina sobre el daño potencial del ADN de las muestras del modelo colónico hacia las células HT29 y su papel quimioprotector.

Resultados

Los recuentos FISH de los 12 grupos bacterianos para cada recipiente mostraron que el recuento total de bacterias permaneció estable luego del tratamiento antibiótico, lo que demostró que la rifaximina no modificó la concentración intestinal bacteriana total. En EE1, el grupo predominante fue *Eubacterium rectale/Clostridium coccooides* (ERE482), mientras que *Bacteroides* (BAC303) se ubicó en segundo lugar.

Los niveles de ERE482, BAC303 y de las enterobacterias, los lactobacilos, *Ruminococcus* sp y las bacterias reductoras de sulfato no mostraron una modificación significativa luego del tratamiento con rifaximina (EE2). El análisis FISH mostró que *Bifidobacterium*, una especie predominante y promotora de la salud de la microbiota intestinal humana, aumentó significativamente luego del tratamiento con rifaximina en los tres recipientes. *Atopobium* aumentó significativamente en R2 y R3, mientras que no se produjo modificación en R1. *Faecalibacterium prausnitzii*, un grupo probiótico con supuestas propiedades antiinflamatorias, aumentó significativamente su concentración en R3. El incremento de *Bifidobacterium* spp por el tratamiento antibiótico se confirmó mediante PCR. La similitud de las concentraciones de bifidobacterias determinadas por PCR y FISH enfatizó en la confiabilidad de los resultados.

El análisis de electroforesis en gel con gradiente de desnaturalización (PCR-DGGE [*PCR-denaturing gradient gel electrophoresis*]) mostró que el agregado de rifaximina no influyó la biodiversidad de la microbiota intestinal. El análisis

PCR-DGGE específico para *Bifidobacterium* mostró que *B. bifidum* y *B. breve* predominaron en todas las muestras recuperadas de los modelos colónicos en EE1 y EE2.

El estudio de los efectos genotóxicos de los sobrenadantes del modelo colónico halló que la rifaximina no ejerció tal efecto. De hecho, los resultados *in vitro* indicaron un efecto antígenotóxico de los sobrenadantes en presencia de rifaximina, lo que sugirió una función quimioprotectora *in vivo* hacia las células epiteliales. EC50 se empleó para comparar los efectos de los sobrenadantes sobre el crecimiento celular.

No se hallaron modificaciones significativas entre EE1 y EE2 para R1 y R3. Respecto de R2, luego de la administración de rifaximina, los sobrenadantes del modelo colónico fueron significativamente menos citotóxicos que antes. En cuanto a los perfiles metabólicos de los modelos colónicos, las concentraciones de AGCC, propanol, decanol y los compuestos orgánicos aromáticos aumentaron, mientras que etanol, metanol y glutamato, disminuyeron.

Discusión y conclusión

Se ha probado que el equilibrio dinámico entre las especies bacterianas de la microbiota intestinal humana y las defensas del huésped desempeñan un papel fundamental en el inicio y la patogenia de la EC crónica. También se indicó que la alteración de la ecología bacteriana en la EC modifica el patrón de metabolitos sintetizados por la actividad del microbioma. Asimismo, en estudios clínicos se demostró la eficacia de la rifaximina en la inducción de la remisión en pacientes con EC.

En el presente estudio, el análisis DGGE, que brinda una huella digital semicuantitativa del ecosistema fecal, mostró un perfil complejo pero relativamente estable para cada paciente. El análisis FISH señaló que la rifaximina no altera la concentración de los principales

grupos bacterianos que conforman la microbiota intestinal, pero sí provoca incrementos de *Bifidobacterium*, *Atopobium* y *F. prausnitzii*. Previamente, se sugirió que las bifidobacterias, empleadas como probióticos, podrían desempeñar un papel beneficioso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal debido a sus efectos sobre la función de las células epiteliales, incluido el refuerzo de la función de la barrera epitelial, la modulación de la secreción de citoquinas con perfil antiinflamatorio, la secreción de moco, la modificación

del sistema inmunitario y la inducción de los efectos de las células T reguladoras.

Además, los niveles de *F. prausnitzii*, una de las bacterias más prevalentes en el intestino humano, disminuyen significativamente en pacientes con EC. Por lo tanto, se sugirió que esta bacteria, por su actividad inmunomoduladora, podría desempeñar un papel en la homeostasis intestinal.

En el presente estudio se detectaron aumentos en los AGCC y el ácido láctico luego del tratamiento con rifaximina. Los AGCC desempeñan un papel importante en la salud in-

testinal, ya que aportan energía a la mucosa y promueven el crecimiento de las células epiteliales. Además, el presente estudio mostró que la rifaximina no induce citotoxicidad y no ejerce acción genotóxica alguna. En conclusión, los resultados del presente estudio demostraron que, en la concentración examinada, la rifaximina no altera la bioestructura general de la microbiota humana ni ejerce actividad citotóxica ni genotóxica, pero sí modifica el metabolismo bacteriano y el número de bifidobacterias, que generan una ventaja funcional en el huésped.

Investigación+Documentación S.A.

Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430
(C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
i+d@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de este fascículo han sido seleccionados de la base de datos *SIIC Data Bases* por el Laboratorio Argentina. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Estreñimiento Crónico es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A., registrada a su nombre. Los conceptos expresados en los resúmenes son de exclusiva responsabilidad de los autores de los artículos fuente, no implicando en modo alguno que coincidan con las opiniones del Laboratorio Argentina ni de I+D S.A., quienes declinan toda responsabilidad por las interpretaciones que pudieran derivarse de su lectura. Colección Estreñimiento Crónico, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.